



Vulvovaginale Mykosen und bakterielle Vaginose als häufigste vaginale Erkrankung

Prof. Dr. med. Werner Mendling, Wuppertal; Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Tietz, Berlin

Zusammenfassung

Infektionen der Vagina und der äußeren Geschlechtsorgane durch Hefepilze (vulvovaginale Candidose, VVC) oder Bakterien (bakterielle Vaginose, BV) sind im klinischen Alltag an der Tagesordnung: Schätzungsweise drei von vier Frauen leiden mindestens einmal in ihrem Leben an einer vulvovaginalen Pilzinfektion und etwa 10 bis 15 % in Deutschland an einer BV (bei z. B. Afrikanerinnen sind es über 30 %). Ausgelöst oder begünstigt werden diese Infektionen durch eine Dysbalance des vaginalen Mikrobioms. Sie gehen mit einem hohen Leidensdruck für die Patientinnen einher und halten sich oftmals hartnäckig oder sind rezidivierend. Die BV geht zudem mit einem deutlich erhöhten Risiko für gynäkologische Komplikationen sowie Komplikationen während der Schwangerschaft einher und begünstigt Co-Infektionen mit sexuell übertragbaren Krankheiten.

Erfahren Sie hier, welche Rolle das Mikrobiom bei diesen vaginalen Erkrankungen spielt, worauf bei deren Diagnosestellung zu achten ist und welche Therapien – insbesondere bei rezidivierenden Fällen – in aktuellen Leitlinien (auch während der Schwangerschaft) empfohlen werden.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung kennen Sie ...

- ✓ Risikofaktoren für VVC und BV,
- ✓ mögliche Folgen einer BV,
- ✓ Empfehlungen zur Diagnostik,
- ✓ aktuelle Therapieempfehlungen, auch für chronisch rezidivierende Fälle.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie D). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern. Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 14 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.

Fortbildungspartner

Dr. Pfleger Arzneimittel GmbH



DIE ROLLE DES MIKROBIOMS

Vor fast 20 Jahren wurde das „Human Microbiome Project“ (HMP) zur Erforschung des menschlichen „gesunden“ Mikrobioms (Gesamtmenge der Bakterien und ihrer Gene) verschiedener Bereiche des Körpers wie u. a. Vagina, Haut oder Darm ins Leben gerufen [1]. Spätestens seitdem ist klar, dass die Besiedlung des Menschen mit Keimen ganz wesentlich dessen Gesundheit beeinflusst – während eine unausgewogene Besiedelung, eine Dysbiose, hingegen zu Veränderungen der Immunantwort führt und Erkrankungen wie z. B. Alzheimer, Depression, Adipositas, Diabetes mellitus, Krebskrankungen oder eben auch vulvovaginale Infektionen begünstigen kann [2, 3].

Der humane Mund-Magen-Darm-Trakt ist von über 2000 Bakterienarten besiedelt, die über ihre Gene und Stoffwechselprodukte mit dem Nervensystem des Darmes sowie über das Blut und den Nervus vagus mit dem Gehirn geschlechtsspezifisch korrespondieren [4, 5]. Heute ist bekannt, dass sich das Darmmikrobiom ab der Geburt entwickelt und auch von der Mutter teilweise auf das Kind übertragen wird [6]. Im weiteren Verlauf des Lebens wird das Mikrobiom langfristig durch verschiedene Faktoren wie z. B. Stress, Ernährungsgewohnheiten, Bewegung oder Medikamenteneinnahme beeinflusst, sodass jeder Mensch über ein individuelles Mikrobiom verfügt (● **Infokasten 1**). Zudem unterliegt das Mikrobiom auch Hormoneinflüssen, sodass die eingangs beschriebene Interaktion zwischen den Mikrobiota und dem Gehirn geschlechtsspezifisch unterschiedlich ausfällt [5, 7].

Individuelle Variabilität der intestinalen und vaginalen Mikrobiota durch ...

- Genetik,
- Ernährung (z. B. „afrikanisch“: ballaststoffreich, viel kurzkettige Fettsäuren, „amerikanisch“: ballaststoffarm, wenig kurzkettige Fettsäuren, viel tierisches Protein und Fett),
- Epigenetik: Sport, Bewegung, Rauchen, Lifestyle,
- Hormoneinfluss,
- Antibiotika,
- Sexuelle Aktivitäten, sexuell übertragbare Infektionen (STI).

Infokasten 1

Individuelle Variabilität der intestinalen und vaginalen Mikrobiota

VAGINALES MIKROBIOM

In einer Untersuchung aus dem Jahr 2019 wurden fast 600 verschiedene Bakterienarten in der Vagina identifiziert, darunter am häufigsten Arten der Gattungen *Lactobacillus* (36 Arten), *Corynebacterium* (30 Arten), *Prevotella* (30 Arten) und *Streptococcus* (28 Arten) [8]. In der geschlechtsreifen Lebensphase der Frau werden die vaginalen Mikrobiota – beeinflusst durch Östrogene und die Proliferation des Scheidenepithels – dominiert durch die Gattung *Lactobacillus*. Eine aktuelle Publikation aus China beschreibt 261 *Lactobacillus*-Arten in der Vagina, wobei die vier wichtigsten Arten *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. jensenii* und *L. iners* darstellen [9]. Unter diesen nimmt *L. iners* eine gewisse Sonderrolle ein, da er bei Störungen des Gleichgewichtes *L. crispatus* verdrängt [10]. Allerdings kommt er sowohl bei Eubiose als auch bei Dysbiose vor, und es ist bislang noch unklar, ob *L. iners* zur Dysbiose beiträgt oder sich ihr nur optimal anpassen kann [6]. Die Anwendung von Tampons beeinflusst entgegen einiger veralteter Meinungen die Zusammensetzung der Vaginalmikrobiota nicht wesentlich [11].

Wie im Darm sind die Laktobazillen auch in der Vagina für die Aufrechterhaltung einer Balance verantwortlich. Allerdings sind sie insbesondere gegenüber den in der Geburtshilfe häufig gegebenen Beta-Laktam-Antibiotika wie etwa Ampicillin, Cefazolin oder Cefotaxim hochempfindlich. Deren Gabe kann daher zu einer erheblichen Dysbalance im vaginalen Mikrobiom führen und sollte sorgfältig abgewogen werden. Hingegen haben Doxycyclin, Metronidazol oder Clindamycin, das auch in der Schwangerschaft gegeben werden darf, einen weniger starken

Effekt auf Laktobazillen [6]. Zudem sollte immer bedacht werden, dass auch vaginale Antiseptika, die z. B. zur Behandlung einer bakteriellen Vaginose angewendet werden, auch auf die „guten“ Keime des Mikrobioms wirken und daher nur vorübergehend eingesetzt werden sollten [12]. Ebenso wirken sich Scheidenspülungen – auch wenn sie möglicherweise kurzfristig subjektiv als angenehm wahrgenommen werden – langfristig nachteilig aus und gehen mit mehr Infektionen und Störungen der Vaginalflora einher. Bei Störungen des Mikrobioms können zusätzlich zu anderen Maßnahmen auch Probiotika eingesetzt werden. Die Datenlage dazu ist kontrovers, einzelne Studien zeigen, dass diese das Ungleichgewicht des vaginalen Mikrobioms korrigieren und die Regeneration der „guten“ mikrobiellen Besiedelung fördern können [13].

NOMENKLATUR: „COMMUNITY STATE TYPES“ UND SHANNON-INDEX

Zur Charakterisierung des vaginalen Mikrobioms wird die von Jacques Ravel publizierte Nomenklatur angewandt (● **Infokasten 2**) [14]. Dabei werden je nach Dominanz einer bestimmten Lactobacillus-Art fünf verschiedene Kategorien der „community state types“ (CST) unterschieden: CST I beschreibt ein von *L. crispatus* dominiertes vaginales Mikrobiom, CST II ist dominiert von *L. gasseri*, während bei CST III vorwiegend *L. iners* und bei CST V vorwiegend *L. jensenii* auftritt. CST IV wird hingegen nicht von einer Lactobacillus-Art dominiert, sondern stellt eine Mischung verschiedener, meist anaerober Bakterien dar. Weiterhin spielen bei der Charakterisierung des Mikrobioms auch „abundance“, d. h. die Menge einer Bakterienart in einer bakteriellen Gemeinschaft, sowie auch „diversity“, d. h. die Zahl verschiedener Bakterienarten in einer bakteriellen Gemeinschaft, eine Rolle. Eine hohe „abundance“ liegt vor, wenn eine Bakterienart in großer Keimzahl vorhanden ist, wie z. B. eine hohe „abundance“ von *L. crispatus* bei einer sauberen Vaginalflora. Ist hingegen die „abundance“ einer Art relativ gering, aber es sind zahlreiche Arten vorhanden, so liegt eine hohe „diversity“ vor. Anhand dieser beiden Parameter kann der Shannon-Index (auch Shannon-Wiener-Index) errechnet werden, mit dem die prozentuale individuelle Häufigkeit der Arten sowie ihre Relation zueinander dargestellt wird [6]. Je höher der Shannon-Index ausfällt, desto diverser ist die Artenverteilung und desto gleichmäßiger sind diese in dem Habitat verteilt. Wenige Arten und eine geringe Verteilung der Arten resultieren in einem niedrigen Shannon-Index. Vereinfacht ausgedrückt, kann ein Shannon-Index von unter 1 als „gut“ gewertet werden. Allerdings stellt er nur ein oberflächliches Maß für ein „gesundes“ oder „ungesundes“ Ökosystem dar und muss daher immer im Kontext mit den anderen Befunden interpretiert werden.

Charakterisierung typischer vaginaler Mikrobiota-Zusammensetzungen

- **Community state Type (CST):**
 - CST I: dominiert von *L. crispatus*
 - CST II: dominiert von *L. gasseri*
 - CST III: dominiert von *L. iners*
 - CST IV: nicht dominiert von einer Laktobazillusart
 - CST V: dominiert von *L. jensenii*(Bei allen CSTs kommen zahlreiche andere Bakterienarten vor.)
- **Abundance:** die Menge einer Bakterienart in einer bakteriellen Gemeinschaft
- **Diversity:** die Zahl verschiedener Bakterienarten in einer bakteriellen Gemeinschaft
- **Shannon-Index** (auch Shannon-Wiener-Index): mathematisch berechnete Relation von Diversity und Abundance, bei der die Arten und ihre prozentuale individuelle Häufigkeit sowie ihre Relation zueinander berechnet werden. Je höher der Shannon-Index ausfällt, desto diverser ist die Artenverteilung und desto gleichmäßiger sind diese in dem Habitat verteilt. Wenige Arten und eine geringe Verteilung der Arten bewirken einen niedrigen Shannon-Index.

Infokasten 2
Charakterisierung
typischer vaginaler
Mikrobiota-
Zusammensetzungen

VULVOVAGINALE CANDIDOSE

Ebenfalls kommen häufig in der Vagina einer östrogenisierten Frau Candida-Arten vor. So ist bekannt, dass die östrogenisierte Vagina in mindestens 20 % der Fälle eine Candida-Besiedelung aufweist – sofern kulturell untersucht wird [15]. Mittels PCR-Untersuchung (PCR, „polymerase chain reaction“) wurde bei asymptomatischen, prämenopausalen Frauen aus Estland sogar in 68 % der Fälle *Candida albicans* neben anderen Pilzarten gefunden [16]. Zwar gehört *C. albicans* zu den fakultativ pathogenen Erregern (d. h. nur unter bestimmten Bedingungen eine Krankheit auslösend), siedelt in der Regel in einem Gleichgewichtszustand mit der menschlichen Immunabwehr und anderen Mikroorganismen und verursacht kaum Beschwerden. Allerdings kann die Besiedelung mit *C. albicans* oder ihr verwandten Pilzen bei fehlender oder verminderter Immunität, z. B. im Rahmen von anderen Grunderkrankungen wie Diabetes mellitus, Krebs, HIV, oder auch durch die Gabe bestimmter Medikamente wie Antibiotika jedoch stark zunehmen und sich dann als Candidose manifestieren (● **Infokasten 3**) [15, 17]. Bis zu 75 % aller Frauen entwickeln in ihrem Leben eine vulvovaginale Candidose (VVC) [18]. Am häufigsten tritt die Infektion im gebärfähigen Alter auf, und meist ist bei diesen Frauen keine Immunsuppression bekannt.

Risikofaktoren für eine vulvovaginale Candidose

- Diabetes mellitus
- Vaginale Mikrobiota
- Das Immunsystem schwächende Erkrankungen, wie z. B. HIV, Krebs
- Medikamente wie Antibiotika, Kortikosteroide
- Hormon-, Strahlen-, Chemotherapie
- Psychosozialer Stress
- Ernährung
- Sexualverkehr (v. a. Oralverkehr)
- Übertriebene Intimhygiene
- Genetische Faktoren
- Hormonelle Faktoren
- Antibabypille
- Schwangerschaft

Infokasten 3

Risikofaktoren für eine vulvovaginale Candidose

In 85 bis 95 % der VVC ist *C. albicans* die ursächliche Spezies [15]. *C. albicans* gilt als einer der wichtigsten Krankheitserreger unserer Zeit und wurde von der WHO in ihrer Liste der gesundheitsgefährdenden Pilzspezies (FPPL, „fungal priority pathogens list“) in die höchste Kategorie „kritisch“ eingeordnet [19]. Durch *C. albicans* verursachte VVC können oftmals recht hartnäckig andauern oder immer wieder auftreten. Treten mehr als vier Episoden pro Jahr auf, spricht man von einer chronisch rezidivierenden VVC [15]. In Deutschland sind davon schätzungsweise 750.000 bis eine Million Frauen betroffen. Ein Grund für die Hartnäckigkeit ist die Tatsache, dass *C. albicans* mit den sogenannten Chlamydosporen Dauersporen mit einer widerstandsfähigen Zellwand bildet (● **Abb. 1**). Allerdings keimen auch diese Chlamydosporen etwa einmal pro Woche aus und bilden Myzelien. Diese Achillesferse der Erreger gilt es bei der Behandlung zu adressieren, sodass es sich empfiehlt, bei erforderlicher systemischer Therapie mit einer Dosis pro Woche und somit „bis zur letzten Spore“ zu behandeln [20].

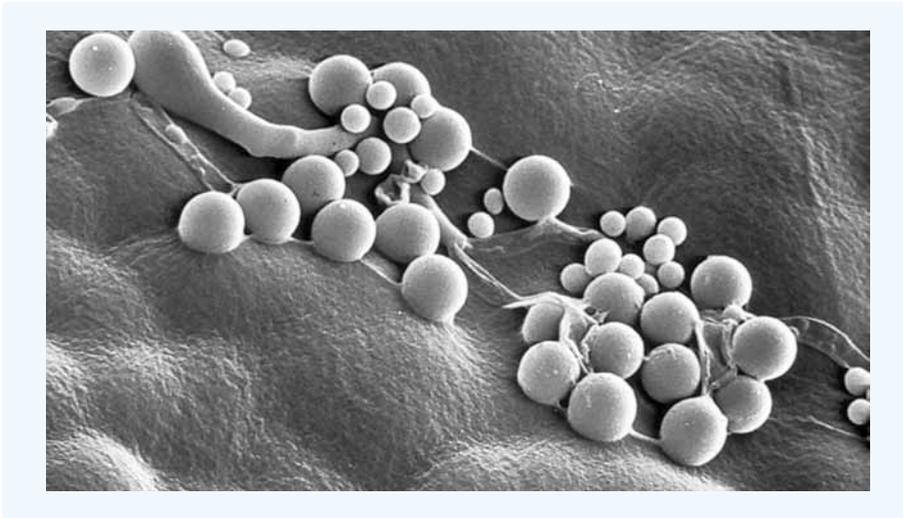


Abbildung 1
Chlamydosporen (Dauersporen)
von *C. albicans*
(mit freundlicher Genehmigung
von Prof. Hans-Jürgen Tietz)

SYMPTOMATIK UND DIAGNOSESTELLUNG

Als Symptome einer VVC werden oftmals ein starker Juckreiz, vaginales Brennen oder Wundheitsgefühl sowie ein weißlicher, dünnflüssiger bis flockiger Ausfluss mit meist unauffälligem Geruch genannt. Allerdings können auch andere Erreger derlei Symptome auslösen. Neben der klinischen Symptomatik sollte daher zur Diagnosestellung immer auch der mikroskopische Nachweis von (Pseudo-)Hyphen bzw. Pseudomyzelien im Nativpräparat mittels Licht- oder Phasenkontrastmikroskopie erfolgen. Zudem ist es empfehlenswert, eine Pilzkultur zur genaueren Bestimmung anzulegen – dies gilt insbesondere in Zweifelsfällen sowie bei rezidivierenden oder komplizierten Fällen. Dabei empfiehlt es sich, chromogene Agararten zu verwenden, mit denen sich anhand unterschiedlicher Farben die wichtigsten Candida-Arten *C. albicans*, *C. krusei* und *C. glabrata* differenzieren lassen (● **Abb. 2**) [15].



Abbildung 2
Differenzierung mittels Pilzkultur
auf chromogenem Agar:
Candida albicans (blaue Kolonien)
und *Candida glabrata* (weiß
glänzende Kolonien).
(mit freundlicher Genehmigung
von Prof. Hans-Jürgen Tietz)

TOPISCHE THERAPIE ALS FUNDAMENT

Die überwiegende Mehrheit vulvovaginaler Candida-Infektionen kann mit topischen Antimykotika behandelt werden. Während die lokale, topische Therapie bei akuter VVC meist ausreichend und erfolgreich ist, sollte die Behandlung bei chronisch rezidivierender VVC auf drei Säulen basieren: Zunächst sollten bei chronisch rezidivierenden Episoden mögliche Quellen, wie etwa Mund, Darm, oder auch der

Partner abgeklärt werden. Dazu ist es empfehlenswert, die erforderlichen Abstriche in der Praxis selbstständig auf Agarplatten zu untersuchen und bei positivem Befund diese Quellen möglichst zu behandeln. So kann eine Darmsanierung z. B. mit Bäckerhefe sowie eine Reduzierung von Pilzen in der Mundhöhle mittels professioneller Zahnreinigung oder Chlorhexidin-Spülung erwogen werden. Hinsichtlich der Partnertherapie wird in der Leitlinie die Behandlung des asymptomatischen Partners bei akuter VVC nicht empfohlen [15]. Bei chronischen Rezidiven kann sie erwogen werden und im Einzelfall gute Effekte erzielen, auch wenn bislang keine eindeutigen Studienergebnisse zu deren Nutzen für die Patientin vorliegen [21]. Die zweite Säule einer Langzeitbehandlung ist die systemische Therapie, z. B. mit Fluconazol. Das Fundament einer jeden Therapie bei VVC ist allerdings die topische Behandlung. Diese ist dringend zu empfehlen, da äußere Bereiche, beispielsweise unter der Vorhaut oder um die Klitoris, durch ein systemisches Antimykotikum nur sehr schwer in ausreichendem Maße erreicht werden. Deshalb sollte parallel zusätzlich lokal behandelt werden, um die Erreger gewissermaßen von zwei Seiten aus „in die Zange zu nehmen“.

TOPISCHE ANTIMYKOTIKA

Als topische Antimykotika stehen das Polyen Nystatin, die Azole Clotrimazol und Miconazol sowie das verschreibungspflichtige Ciclopiroxolamin zur Verfügung [15]. Bei Nystatin, benannt nach seinem Entdeckungsort, dem New York State Institute, handelt es sich um das erste verfügbare Antimykotikum [22]. Der Wirkstoff wird von *Streptomyces noursei* produziert und ist somit natürlichen Ursprunges, was möglicherweise ein Grund für die im Vergleich zu Azol-Präparaten seltener auftretenden allergischen Reaktionen sein könnte [23, 24, 25]. Im Gegensatz zu allen anderen Wirkstoffen wirkt Nystatin fungizid, d. h. pilzabtötend, indem es Komplexe mit Ergosterol in der Zellwand bildet und auf diese Weise deren Permeabilität verändert und so schließlich zum Absterben der Zelle führt. Clotrimazol hingegen wirkt, wie allgemein Azole, nicht fungizid, sondern fungistatisch. Daher steigt bei geringer Konzentration die Wahrscheinlichkeit, dass einzelne Candida-Kolonien überleben und sich Resistenzen ausbilden. Wie eigene Untersuchungen aus der Arbeitsgruppe um H.-J. Tietz zeigen, wirkt Nystatin nicht nur fungizid, sondern kann auch die Resistenzen auf Azol-Präparate durchbrechen (● **Abb. 3**) [26]. Dazu wurden gegen Clotrimazol und Miconazol resistente Candida-Stämme kultiviert. Während bei Gabe von Clotrimazol und Miconazol erwartungsgemäß kein Hemmhof um das Wirkstoffplättchen zu sehen war, zeigte sich um das Nystatin-Plättchen deutlich ein scharf abgegrenzter Hemmhof.

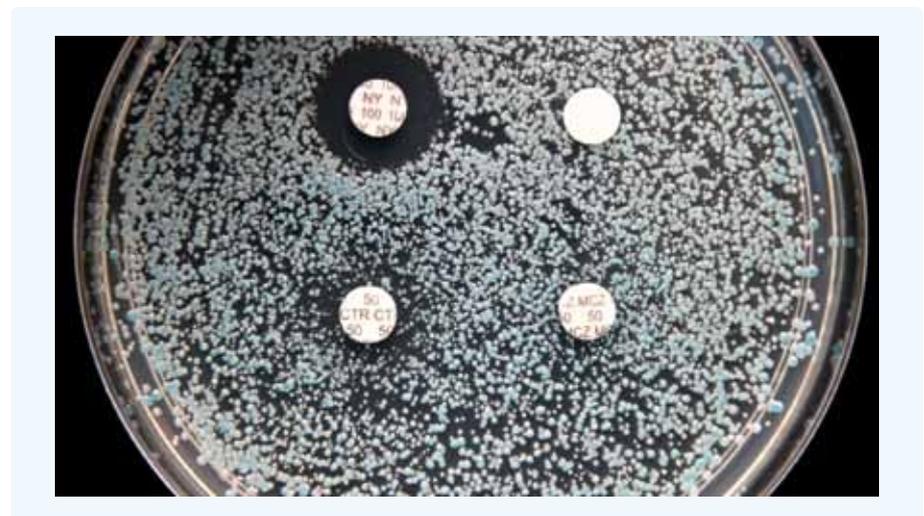


Abbildung 3

Effekte von Nystatin (oben links), Clotrimazol (unten links) und Miconazol (unten rechts) auf resistente Candida-Stämme. Der scharf abgegrenzte Hemmhof bei Nystatin zeigt an, dass eine Resistenz auf Azole von Nystatin durchbrochen werden kann.

(mit freundlicher Genehmigung von Prof. Hans-Jürgen Tietz)

OMNIPOTENTE WIRKUNG AUF CANDIDA-ARTEN

Darüber hinaus hat die Gabe von Nystatin keinerlei Einfluss auf das gesunde vaginale Mikrobiom, sodass dies nach einer Nystatin-Therapie nicht wieder aufgebaut werden muss [21, 27]. Aufgrund der lokal begrenzten Wirkung treten Nebenwirkungen nur sehr selten auf, sodass Nystatin selbst bei schwangeren und stillenden Frauen als Mittel der Wahl gilt. Zudem entfaltet es aufgrund seines besonderen Wirkmechanismus in Kombination mit systemischen Antimykotika synergistische Effekte. Weiterhin wirkt Nystatin bei einem großen Erregerspektrum, d. h. nicht nur ausschließlich gegen *C. albicans*, sondern auch gegen Erreger wie *C. glabrata*, *C. africana* oder *C. tropicalis*, von denen die beiden letzteren aufgrund der Globalisierung mittlerweile auch in unseren Breiten regelmäßig anzutreffen sind (● **Infokasten 4**). Unter diesen nimmt *C. glabrata* eine gewisse Sonderstellung ein, da sie keine Myzelien bildet, sich durch eine geringere Virulenz auszeichnet und eine ekzemartige Klinik aufweist. Um ein Vulvaekzem auszuschließen, ist daher ein Abstrich erforderlich. Zwar gehen *C. glabrata*-Infektionen meist mit mildereren Verläufen einher, allerdings zeigen sich häufig rezidivierende Verläufe. In diesen Fällen kann vor einer (kostspieligen) intravenösen Therapie mit Micafungin ein topischer Heilversuch mit einer mindestens einwöchigen kombinierten Behandlung mit Nystatin und Ciclopiroxolamin erwogen und bis zu dreimal wiederholt werden.

Nystatin

- Natürlicher Wirkstoff
- Kein Einfluss auf Flora
- Fungizid
- Synergie
- Keine Resistenzen
- Alle Candida-Arten

Infokasten 4 Nystatin

BAKTERIELLE VAGINOSE – WICHTIGE ROLLE DES BIOFILMES

Die häufigste vaginale Erkrankung bei sexuell aktiven Frauen ist die bakterielle Vaginose (BV). Verursacht wird sie nicht von einer Bakterienart, sondern sie stellt vielmehr eine Dysbiose des vaginalen Mikrobioms dar, die gekennzeichnet ist durch die Verdrängung potenziell protektiver Laktobazillen im Vaginalsekret aufgrund stark erhöhter Bakterienzahlen unter Führung verschiedener *Gardnerella species* sowie aufgrund einer hohen bakteriellen Diversität an anaeroben und fakultativ anaeroben Bakterienarten (● **Infokasten 5**) [13]. Erreichen diese eine hohe Mindestzahl („abundance“) und -zusammensetzung („diversity“), so bilden sie polybakterielle Biofilme am Vaginalepithel aus, deren abgeschilferte Zellen als „clue cells“, sogenannte Schlüsselzellen, bei der Diagnosestellung eine wichtige Rolle spielen [28, 29]. Gebildet wird der BV-Biofilm hauptsächlich von dicht gepackten, nebeneinander liegenden *Gardnerella species*, die ein ausgeprägtes Adhäsionsvermögen an Vaginalepithelzellen aufweisen. In die die *Gardnerella* umgebende Matrix sind stets eine Vielzahl weiterer, sehr unterschiedlicher BV-assoziiierter Bakterien (BVAB) integriert. Das Spektrum der BVAB ist enorm und umfasst neben *Fannyhessea vaginalis* (vormals *Atopobium vaginalis*), *Fusobacterium nucleatum*, *Mobiluncus mulieris*, *Mycoplasma hominis*, *Prevotella bivia*, *Ureaplasma urealyticum* – als den häufigsten Vertretern –, auch Laktobazillen wie *L. iners*. Deren Keimkonzentration liegt deutlich höher als in der normalen Vaginalmikrobiota, aber niedriger als die *Gardnerella species*-Konzentration. Zwischen den einzelnen Spezies dieses polymikrobiellen Biofilmes sind komplexe Wechselwirkungen und metabolische Kooperation vorhanden, die mit einer herabgesetzten Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika und Probiotika einhergehen. Dieser von *Gardnerella species* dominierte polymikrobielle

Biofilm ist daher eine wesentliche Ursache für die hohe Rate an Versagen der antibiotischen Standardtherapie und wird zudem sexuell übertragen [13]. Neue Untersuchungen geben außerdem Hinweise darauf, dass auch sogenannte pseudo „clue cells“ existieren, bei denen dicht gedrängte kohäsive „Wolken“ von Bakterien, anscheinend besonders *Lactobacillus iners*, zusammenhängen, nicht aber auf den Epithelien wie bei echten „clue cells“. Auch diese Form der BV scheint oft zu rezidivieren [29].

Die bakterielle Vaginose ...

- wird nicht von *einem* Bakterium verursacht,
- ist eine Dysbiose, bei der Laktobazillen fehlen und viele diverse BV-assoziierte anaerobe Bakterien unter „Führung“ von vier Gardnerella-Arten mit 13 Subspezies zusammenwirken (Gardnerella, Fannyhessea (Atopobium) vaginae, Lachnocurva vaginae (BVAB-1), BAVB-2 und Mageeibacillus indolicus (BVAB-3), Dialister, Leptotrichia, Megasphera, Mobiluncus, Sneathia ...).
- Diese bilden bei hoher „abundance“ und „diversity“ **polybakterielle Biofilme** am Vaginalepithel, deren abgeschilferte Zellen als „clue cells“ diagnostisch typisch sind.
- Diese Biofilme werden sexuell übertragen und als wesentlicher Grund für häufiges Versagen der Antibiotikatherapie angesehen.

Infokasten 5

Bakterielle Vaginose (BV).
Daten nach [30–33]

PRÄVALENZ UND RISIKOFAKTOREN

Die weltweite Prävalenz der BV liegt zwischen 20 und 30 % [34]. Allerdings bestehen ethnische Unterschiede: So liegt die Prävalenz bei afroamerikanischen Frauen – unabhängig davon, ob sie in den USA oder in Afrika leben – bei 33 %; bei hispanischen Frauen beträgt sie 31 %. Für Deutschland liegen bislang keine eindeutigen Zahlen vor. Daten einer großen AOK-Studie unter Berücksichtigung objektiver Parameter (Nugent-Score 7 bis 10) zeigen, dass 12,6 % der deutschen Schwangeren von einer BV betroffen sind, während der Anteil bei nicht deutschen Schwangeren mit 5,1 % deutlich niedriger liegt.

Verschiedene Risikofaktoren können das Auftreten einer BV begünstigen (■ **Infokasten 6**) und sollten daher abgeklärt und – sofern möglich – ausgeräumt werden [13]. Zu diesen zählen Lebensstilfaktoren wie Rauchen oder chronischer Stress. Weiterhin beeinflussen aufgrund der sexuellen Übertragbarkeit der BV auch die Zahl der Sexualpartner, ungeschützter Sex sowie bestimmte Sexualpraktiken das BV-Risiko. Auch eine übertriebene Intimhygiene mit häufigen Vaginalduschen erhöht das Risiko für eine BV. Während der Menstruation ist – vermutlich aufgrund des etwas erhöhten pH-Wertes – das BV-Risiko ebenfalls erhöht.

Risikofaktoren für eine BV

- Rauchen
- Chronischer Stress
- Zahl der Sexualpartner
- Sexualpraktiken (Sex von Frau zu Frau, rezeptiver Oralsex, digitale vaginale Penetration, rezeptiver Analverkehr vor Vaginalverkehr)
- Menstruation
- Übertriebene Intimhygiene/regelmäßige Vaginalduschen
- Anwendung von Kupfer-Intrauterinpessar
- Geringer Östrogenspiegel des Vaginalepithels
- Genetische Disposition (schwarze Hautfarbe, hispanische Herkunft)

Infokasten 6

Risikofaktoren für eine BV

Auch die nachlassende Östrogenisierung des Vaginalepithels während und nach den Wechseljahren scheinen ebenso mit einem erhöhten Risiko für BV vergesellschaftet zu sein wie die Anwendung eines Intrauterinpessars aus Kupfer. Darüber hinaus bestehen genetische Dispositionen sowie die bereits beschriebenen ethnischen Unterschiede für ein erhöhtes BV-Risiko.

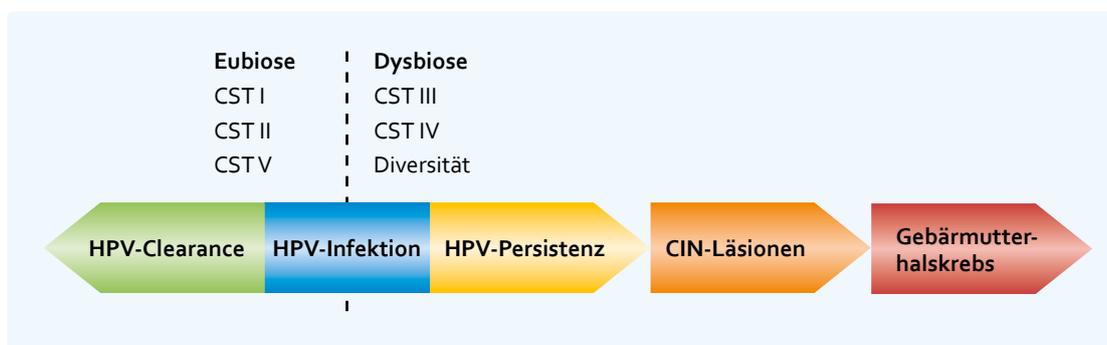
MÖGLICHE FOLGEN EINER BV

Wesentlich ist, dass die BV nicht nur ein ästhetisches Problem darstellt, sondern gleichzeitig das Risiko für gynäkologische Infektionen erhöht [13, 35]. Zudem erhöht die Erkrankung während einer Schwangerschaft das Risiko einer Frühgeburt und sollte daher keinesfalls unterschätzt werden [36, 37]. Zurückzuführen sind das erhöhte Infektionsrisiko und das erhöhte Risiko für Frühgeburtlichkeit auf eine Verminderung der zervikovaginalen protektiven IgM- und IgA-Werte bei Frauen mit BV, was wiederum zu einer Verminderung bzw. dem Fehlen einer Immunantwort auf *G. vaginalis* beiträgt [38]. Frauen mit BV sind daher signifikant empfindlicher für sexuell übertragbare Erkrankungen und ascendierende Infektionen wie Zervizitis, Endometritis, Salpingitis, „pelvic inflammatory disease“ (PID) und Tubo-ovarialabszess [39]. Wie ein systematisches Review zeigt, weisen Frauen mit BV zudem eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für eine tubare Infertilität (Odds Ratio 2,7) sowie für eine erhöhte Abortrate (Odds Ratio 2,3) auf, wobei die Konzeptionsrate nicht niedriger ausfällt [40]. Dies legt den Schluss nahe, dass die BV-Biofilme auch in den Uterus steigen und ein hohes Risiko haben, die Schwangerschaft zu beeinträchtigen. Weiterhin zeigen Frauen mit BV, die gleichzeitig mit dem humanen Papillomvirus (HPV) infiziert sind, eine signifikant schwächere HPV-Clearance, wie Untersuchungen aus China und Finnland übereinstimmend zeigen [41, 42]. Dabei spielt auch das Mikrobiom eine wichtige Rolle. So hat eine aktuelle Arbeit gezeigt, dass eine dysbiotische Verschiebung des zervikovaginalen Mikrobioms offensichtlich einen wesentlichen Co-Faktor in der Karzinogenese des Zervixkarzinoms darstellt. So weisen Frauen mit Eubiose und einem von Laktobazillus dominierten Mikrobiom (CST I, II oder V) eine sehr gute HPV-Clearance auf, während Frauen mit einer Dysbiose (CST III oder IV) ein hohes Risiko für HPV-Persistenz aufweisen (● **Abb. 4**) [43]. Eine gute Lactobacillus-Flora schützt somit vor anderen Erkrankungen und stellt zudem einen guten Schutz der Schwangerschaft dar. Umgekehrt erhöhen Dysbiosen, BV (aber auch Parodontitis, Genpolymorphismen und andere Faktoren) das Risiko für eine Frühgeburt um den Faktor 2,16 und für Spätaborte um den Faktor 6,32 [36, 37]. Insbesondere eine rezidivierende oder persistierende BV im ersten Trimenon erhöht signifikant das Risiko für eine Frühgeburt und für peripartale Infektionen [44].

Abbildung 4

Bedeutung der dysbiotischen Fehlbesiedlung auf Clearance oder Persistenz einer HPV-Infektion, CIN-Progression und der Entwicklung von Gebärmutterhalskrebs. Daten nach [43]

Abkürzung
CIN = cervical intraepithelial neoplasia
(zervikale intraepitheliale Neoplasie)



SCHLÜSSEL ZUR DIAGNOSE: SCHLÜSSELZELLEN

Die aktuelle Leitlinie enthält die klare Empfehlung, Frauen mit vulvovaginalen Beschwerden, insbesondere bei dünnflüssigem, homogenem gräulichem Ausfluss (mit oder ohne Amingeruch) und erhöhtem vaginalen pH-Wert ($>4,5$) bezüglich einer BV abzuklären. Die orientierende Diagnostik der BV soll dabei anhand von Anamnese, Klinik und dem mikroskopischen Nachweis von Schlüsselzellen („clue cells“) im Nativpräparat, ggf. auch mit Beurteilung der Amsel-Kriterien (● **Abb. 5**), erfolgen [13, 45]. Große Bedeutung kommt daher bei der Diagnosestellung einer BV dem Nativpräparat zu, das in der Praxis am Mikroskop direkt analysiert werden kann. Sind in diesem die „clue cells“ zu erkennen, die sich durch eine typische Morphologie auszeichnen, so ist dies ein wichtiger Schlüssel zur Diagnose [13].

Abbildung 5

Kriterien nach Amsel.
Daten nach [15]

(Bilder mit freundlicher Genehmigung
von Prof. Werner Mendling)

Kriterien nach Amsel

- Homogener, grau-weißer Fluor
- $\text{pH} \geq 4,5$
- Fischiger Amingeruch (v. a. nach Zugabe 10 %iger Kalilauge)
- Mikroskopischer Nachweis von „clue cells“ im Nativpräparat

→ Treffen mindestens drei der vier Merkmale zu, spricht dies für eine BV.



Nach erfolgter orientierender Diagnostik wird leitliniengerecht eine weiterführende Labordiagnostik durchgeführt, die eine Gramfärbung mit einer quantitativen Bewertung von drei verschiedenen Morphotypen (grampositive *Lactobacillus species*; gramnegative *Gardnerella species* sowie anaerobe Spezies; gramlabile *Mobinculus species*) nach vorgegebenem Schema umfasst. Anhand dieser Bewertung wird der Nugent-Score ermittelt, wobei die Kategorien 0 bis 3 „kein Hinweis auf BV“ und 4 bis 6 „kein eindeutiger Hinweis“ bedeuten. Bei einem Nugent-Score von 7 bis 10 liegt eine BV vor [13, 46]. Dies bedeutet, dass selbst ein ggf. „massives“ Auftreten einer einzelnen Spezies nicht zwangsläufig für das Vorliegen einer BV spricht. Vielmehr ist es wesentlich, den in der Labordiagnostik ermittelten Nugent-Score zu beachten. Liegt dieser zwischen 0 und 3, so liegt keine BV vor – unabhängig davon, ob der kulturelle Befund z. B. „reichlich *G. vaginalis*“ oder „massenhaft *E. coli*“ angibt [47]. Eine Labordiagnostik mittels molekulargenetischer Verfahren spielt in der klinischen Routine eine untergeordnete Rolle und sollte derzeit speziellen Fällen vorbehalten sein [13].

THERAPIE DER BV

Gemäß der aktuellen AMWF-Leitlinie soll die Therapie der BV mit oralem oder topischem Clindamycin oder Metronidazol erfolgen [13]. Beide Präparate erreichen gemäß einer Cochrane-Analyse unabhängig von der Applikation vergleichbare vierwöchige Heilungsraten von ungefähr 70 bis 85 % (kombiniertes relatives Risiko [RR] 0,91; 95%-Konfidenzintervall: [0,70; 1,18]), wobei Clindamycin tendenziell weniger Nebenwirkungen als Metronidazol aufweist (RR 0,75; [0,56; 1,02]) [39, 48]. Alternativ können lokale Antiseptika wie Dequaliniumchlorid, Octenidin oder Povidon-Jod (schwache Evidenz mangels valider Studien) – insbesondere bei chronischen Rezidiven – zur Anwendung kommen [13]. Eine erhebliche Herausforderung im klinischen Alltag stellt die bis heute hohe Rate an Therapieversagen dar, die nicht selten zu chronisch rezidivierenden Verläufen mit hohem Leidensdruck bei den Betroffenen führt. Etwa 50 % der Behandelten erleiden ein Rezidiv, wobei als wichtige Ursache für das Therapieversagen nach aktuellen Erkenntnissen die von *Gardnerella species* dominierten polymikrobiellen Biofilme sowie eine Resistenz von *Gardnerella species* und BVAB insbesondere gegenüber Metronidazol angesehen werden [49]. Verschiedene In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass Clindamycin

besser als Metronidazol geeignet ist, um *G. vaginalis* abzutöten, wobei die Datenlage nicht eindeutig ist [50]. Zudem hat eine Untersuchung vaginaler Abstriche von Frauen mit BV ergeben, dass die Biofilme von Metronidazol nicht „geknackt“ werden und dies daher keine Wirkung entfalten kann [51]. Weiterhin gelten u. a. auch die fehlende Fähigkeit zur Re-Kolonisierung der Vagina mit Laktobazillen sowie Re-Infektionen ausgehend von Sexualpartnern als Gründe für Rezidive [52].

THERAPIE BEI CHRONISCH REZIDIVIERENDER BV

Chronische Rezidive sind als drei oder mehr Episoden pro Jahr definiert. Aufgrund der beschriebenen Biofilmproblematik sollte die Therapie der chronisch rezidivierenden BV mit lokalen Antiseptika oder einer suppressiven Erhaltungstherapie mit topischem Metronidazol oder Clindamycin, gefolgt von vaginalen Probiotika erfolgen, um die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs nach der Therapie zu reduzieren [13]. Insgesamt sollten bei Rezidiven alle leitliniengerechten Präparate im Wechsel vaginal und oral versucht werden. Zudem kann eine Partnerbehandlung erwogen werden, wobei die Evidenz diesbezüglich bislang begrenzt ist [13]. In einer Pilotstudie, in der Frauen entweder mit oralem Metronidazol oder intravaginalem Clindamycin behandelt wurden und ihre Partner eine Behandlung der Penishaut mit Clindamycin-Creme erhielten, wurde eine Reduktion der Rezidivrate erzielt [53]. In schweren Fällen hat ein – schwieriger und in der klinischen Routine nicht anwendbarer – vaginaler Mikrobiomtransfer sehr gute Ergebnisse erbracht [54]. Bezüglich Probiotika zeigte sich bislang, dass vaginal applizierte Probiotika gegen BV sowohl zur Therapie als auch zur Prophylaxe vorteilhaft sind und dass eine prolongierte Anwendung besser ist als eine kurzzeitige. Allerdings wirkt eine prolongierte Antibiotikaaanwendung gegen die rezidivierende BV besser als eine prolongierte Probiotikaaanwendung [47].

BV UND SCHWANGERSCHAFT

Für Frauen mit symptomatischer BV in der Schwangerschaft wird eine Behandlung zur Reduktion von Symptomatik sowie Schwangerschafts- und Wochenbettkomplikationen empfohlen [13]. Dennoch gibt es Hinweise, dass auch Diagnose und Behandlung einer asymptomatischen bakteriellen Vaginose vor der 23. Woche die Rate an Frühgeburten vor der 37. Woche senken kann. Während der Schwangerschaft soll die Behandlung der BV mit Clindamycin als Mittel der ersten Wahl erfolgen, das auch im ersten Trimester eingesetzt werden kann [55]. Insgesamt erscheint Clindamycin, auch aufgrund seiner antiinflammatorischen und Zytokin-hemmenden Wirkung sowie aufgrund seines breiten antibiotischen Spektrums während der Schwangerschaft besser geeignet zu sein als Metronidazol [13]. Metaanalysen zeigen bislang allerdings kein einheitliches Bild, und es geht bislang nicht hervor, dass jede Therapie in der Schwangerschaft statistisch signifikant Frühgeburten senkt [56].

FAZIT

- BV und VVC stellen die häufigsten genitalen Erkrankungen bei Frauen im sexuell aktiven Alter dar, begünstigt werden sie durch eine Dysbalance des vaginalen Mikrobioms.
- Die Diagnose einer VVC sollte neben der klinischen Symptomatik auch den mikroskopischen Nachweis von (Pseudo-)Hyphen bzw. Myzelien umfassen.
- Die überwiegende Mehrheit der VVC kann mit topischen Antimykotika behandelt werden; drei Therapiesäulen bei chronisch rezidivierender VVC: (1) Ausmerzungen/Behandlung der Quellen, (2) systemische Therapie, (3) topische Therapie.

- Als topische Antimykotika stehen Clotrimazol, Nystatin, Miconazol und Ciclopiroxolamin zur Verfügung.
- Nystatin ist ein natürliches Präparat, das fungizid gegen ein großes Erregerspektrum wirkt, Resistenzen gegen Azol-Präparate durchbrechen kann und synergistisch mit systemischer Therapie wirkt.
- Die Diagnose der BV sollte anhand von Amsel-Kriterien mit Schlüsselzellen im Nativpräparat und Nugent-Score erfolgen.
- Die leitliniengerechte Therapie erfolgt mit Clindamycin oder Metronidazol, alternativ mit Antiseptika. Bei Rezidiven sollen alle leitliniengerechten Präparate im Wechsel vaginal und oral versucht werden.
- Clindamycin ist das Mittel der Wahl während der Schwangerschaft. Wahrscheinlich ist es hinsichtlich einer Frühgeburt besser, mit guter Vaginalflora zu konzipieren, als in der Schwangerschaft eine etablierte BV zu therapieren.

LITERATUR

1. The NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Research* 2009; 19: 2317–2323
2. Bhattacharjee S1, Lukiw WJ. Alzheimer's disease and the microbiome. *Front Cell Neurosci* 2013 Sep 17; 7:153
3. Vidal A, Peric A. Die wichtige Rolle des Mikrobioms im weiblichen Genitaltrakt und seine Auswirkung auf die Fertilität. *J Reproduktionsmed Endokrinol* 2022; 19 (2): 78–84
4. Grice E, Segre JA. The Human Microbiome: Our Second Genome. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 151–170
5. Jašarević E et al. Sex differences in the gut microbiome–brain axis across the lifespan. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2016; 371: 20150122
6. Mendling W. Vaginales und kolorektales Mikrobiom – aktuelles Wissen und praktische Diagnostik. *Teil 1 Frauenarzt* 2022; 3: 177–185
7. Amabebe E, Anumba DOC. The vaginal microenvironment: The physiologic pole of lactobacilli. *Front Med* 2018; 5: 181
8. Diop K et al. Exhaustive repertoire of the human vaginal microbiota. *Human Microbiome Journal* 2019; 11: 100051
9. Zheng J et al. A taxonomic note on the genus *Lactobacillus*: Description of 23 novel genera, emended description of the genus *Lactobacillus* Beijerinck 1901, and union of *Lactobacillaceae* and *Leuconostocaceae*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2020; 70: 2782–858
10. Lev-Sagie A et al. The vaginal microbiome: II. The vaginal microbiome in various urogenital disorders. *J Low Genit Tract Dis* 2021; 26: 79–84
11. Hickey RJ et al. Effects of tampons and menses on the composition and diversity of vaginal microbial communities over time. *BJOG* 2013; 12: 695–704
12. Melkumyan AR et al. Effect Of Antibiotic Therapy On *Lactobacillus* Composition of Vaginal Microbiota. 26th ECCMID in Amsterdam 9.-12. 4. 2016; P1006
13. Bakterielle Vaginose. S2k-Leitlinie der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF-Registernummer: 015/028, Stand: Juni 2023
14. Ravel J et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *PNAS* 2011; 108: S1 4680–4687
15. Vulvovaginalcandidose. S2k-Leitlinie der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, AWMF-Registernummer: 015/072, Stand: September 2020 verwaltung.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/015-072l_S2k_Vulvovaginalcandidose_2020-10_01
16. Drell T et al. Characterization of the vaginal micro- and mycobiome in asymptomatic reproductive-age Estonian women. *Plos One* 2013; 8:e54379
17. gesundheitsinformation.de/pilzinfektion-der-scheide-scheidenpilz.html (Zugriff: 20.07.2023)
18. rki.de/DE/Content/InfAZ/P/Pilzinfektionen/Candida_spp.html (Zugriff: 20.07.2023)

19. [who.int/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi](https://www.who.int/news/item/25-10-2022-who-releases-first-ever-list-of-health-threatening-fungi) (Zugriff: 20.07.2023)
20. Donders GG et al. Management of recurrent vulvo-vaginal candidosis as a chronic illness. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 306–321
21. Tietz HJ, Gunkel U. Mykosen in der gynäkologischen Praxis. *Gyne* 2020; 41: 32–40
22. Hazen EL, Brown RF. Two antifungal agents produced by a soil actinomycete. *Science* 1950; 112: 423
23. Abhinav C et al. Allergic contact dermatitis due to clotrimazole with cross-reaction to miconazole. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2015; 81: 80–82
24. Jelen G, Tennstedt D. Contact dermatitis from topical imidazole antifungals: 15 new cases. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 6–11
25. Cooper SM, Shaw S. Contact allergy to nystatin: an unusual allergen. *Contact Dermatitis* 1999; 41:120
26. Tietz HJ. Nystatin – hoch wirksam, auch bei Azolresistenz. *Gyne* 2021; 7: 20–26
27. Hazen EL, Brown RF. Nystatin and method of producing it. United States Patent Office: 2,797,183. patented on June 25, 1957
28. Swidsinski A et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 2005; 106 (5 Pt 1): 1013–1023
29. Swidsinski A et al. Clue Cells and Pseudo Clue Cells in Different Morphotypes of Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12: 905739
30. Swidsinski A et al. Gardner biofilm involves females and males and is sexually transmitted. *Gynecol Obstet Invest* 2010; 70: 256–263
31. Castro J et al. Unveiling the role of Gardnerella in polymicrobial Bacterial Vaginosis biofilms: the impact of other vaginal pathogens living as neighbours. *ISME J* 2019; 13: 1306–1317
32. van de Wijgert JH et al. The vaginal micro-biota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One* 2014; 9: e105998
33. Mario Vaneechoutte et al. Emended description of *Gardnerella leopoldii* sp. nov., *Gardnerella piotii* sp. nov. and *Gardnerella swidsinskii* sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus *Gardnerella*. *Int J System Evol Microbiol* 2019; 69(3): 679–687
34. Peebles K et al. High Global Burden and Costs of Bacterial Vaginosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sex Transm Dis* 2019; 46: 304–311
35. Wiesenfeld HC et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 663–638
36. Flynn CA et al. Bacterial vaginosis in pregnancy and the risk of prematurity: a meta-analysis. *J Fam Pract* 1999; 48: 885–892
37. Leitich H et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 139–147
38. Cauci S et al. Impairment of the Mucosal Immune System: IgA and IgM Cleavage Detected in Vaginal Washings of a Subgroup of Patients with Bacterial Vaginosis. *J Infect Dis* 1998; 178:1698–1706
39. Swidsinski S et al. Bacterial vaginosis—vaginal polymicrobial biofilms and dysbiosis. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120: 347–354
40. van Oostrum N et al. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013; 28: 1809–1815
41. Guo Y-L et al. Bacterial vaginosis is conducive to the persistence of HPV infection. *Int J STD AIDS* 2012; 23: 581–584
42. Kero K et al. Association of asymptomatic bacterial vaginosis with persistence of female genital human papillomavirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36: 2215–2219
43. Finzer P et al. Dysbiotic Co-Factors in Cervical Cancer. How the Microbiome Influences the Development of Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN). *Geburtsh Frauenheilk* 2023; 4(83): 1017–1021
44. Kekki M et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and peripartur infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; 97:643–648
45. Amsel R et al. Nonspecific vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 74: 14–22.
46. Nugent RP et al. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Pathol* 1991; 29: 297–300

47. Mendling W. Vaginales und kolorektales Mikrobiom – aktuelles Wissen und praktische Diagnostik. Teil 2. *Frauenarzt* 2022; 4: 250–255
48. Oduyebo OO et al. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8: CD006055
49. Landlinger C et al. Preclinical data on the Gardnerella-Specific Endolysin PM-477 indicate its potential to improve the treatment of bacterial vaginosis through enhanced biofilm removal and avoidance of re-sistance. *Antimicrob Agents Chemother* 2022; 17; 66: e0231921
50. Li T et al. Antimicrobial Susceptibility Testing of Metronidazole and Clindamycin against Gardnerella vaginalis in Planktonic and Biofilm Formation. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2020; 2020: 1361825
51. Swidsinski A et al. Antimicrobial Susceptibility of Microbiota in Bacterial Vaginosis Using Fluorescence In Situ Hybridization. *Pathogens* 2022; 11: 456
52. Vodstrcil LA et al. Bacterial vaginosis: drivers of recurrence and challenges and opportunities in partner treatment. *BMC Med* 2021; 19: 194
53. Plummer EL et al. A prospective, open-label pilot study of concurrent male partner treatment for bacterial vaginosis. *mBio* 2021; 12: e0232321
54. Lev-Sagie A et al. Vaginal microbiome transplantation in women with intractable bacterial vaginosis. *Nat Med* 2019; 25: 1500–1504
55. S2k-Leitlinie Prävention und Therapie der Frühgeburt. AWMF-Registernummer Registernummer 015–025. Stand: Oktober 2022
56. Klebanoff MA et al. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis to prevent preterm delivery: Systematic review and individual participant data meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2023; 37: 239–251

Referenten

Prof. Dr. med. Werner Mendling
Facharzt für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
Deutsches Zentrum für Infektionen in Gynäkologie
und Geburtshilfe an der Landesfrauenklinik
Heusnerstraße 40
42283 Wuppertal

Prof. Dr. med. Hans-Jürgen Tietz
Facharzt für Mikrobiologie, Virologie und Infektionsepidemiologie
myoclinic – Institut für Pilzkrankheiten und Innere Medizin
Luisenstr. 50
10117 Berlin

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

Fortbildungspartner

Dr. Pflieger Arzneimittel GmbH

Transparenzinformation

Ausführliche Informationen zu Interessenkonflikten und Sponsoring sind online einsehbar unterhalb des jeweiligen Kursmoduls.

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titelbild: LIGHTFIELD STUDIOS – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche Antwort hinsichtlich des vaginalen Mikrobioms ist korrekt?

- Bei der Geburt wird es von der Mutter auf die Tochter übertragen und bleibt zeitlebens unverändert.
- Das östrogenisierte vaginale Mikrobiom wird dominiert durch Laktobazillen.
- Dysbiosen beeinflussen nicht die Empfindlichkeit gegenüber gynäkologischen Erkrankungen.
- Die Anwendung von Tampons verschlechtert die Zusammensetzung des vaginalen Mikrobioms signifikant.
- Alle Antworten sind richtig.

? Welche Antwort zur Rolle des vaginalen Mikrobioms bei der Karzinogenese des Zervixkarzinoms ist korrekt?

- Das vaginale Mikrobiom hat keinen Einfluss auf die Karzinogenese des Zervixkarzinoms.
- Das Vorliegen von *G. vaginalis* bietet einen Schutz gegen die Entstehung eines Zervixkarzinoms.
- Frauen mit Dysbiose (CST III und IV) haben ein hohes Risiko für eine HPV-Persistenz.
- Frauen mit Dysbiose (CST III und IV) weisen eine gute HPV-Clearance auf.
- Frauen mit Eubiose (CST I, II und V) haben ein hohes Risiko für eine HPV-Persistenz.

? Welche Antwort ist korrekt?

- Die Diagnose einer VVC sollte neben der klinischen Symptomatik auch den mikroskopischen Nachweis von (Pseudo-)Hyphen bzw. Myzelien umfassen.
- Bei den meisten VVC ist *C. albicans* die ursächliche Spezies.
- Die überwiegende Mehrheit der VVC kann mit topischen Antimykotika behandelt werden.
- Drei Säulen der Therapie bei chronisch rezidivierender VVC: (1) Ausmerzungen/Behandlung der Quellen, (2) systemische Therapie, (3) topische Therapie
- Alle Antworten sind richtig.

? Die Besiedelung der östrogenisierten Vagina mit *C. albicans* ...

- ist per se pathologisch und muss behandelt werden.
- muss immer mittels PCR-Analyse abgeklärt werden.
- kann bei Diabetes mellitus, Krebs, HIV, durch bestimmte Medikamente (z. B. Antibiotika), unter Stress oder Hormontherapie stark zunehmen und sich als Candidose manifestieren.
- erfolgt ausschließlich über den Darm der Patientin, sodass generell eine Darmsanierung erforderlich und eine Partnerbehandlung obsolet sind.
- ist grundsätzlich nicht behandlungsbedürftig.

? Wie endet der Satz korrekt? Das topische Antimykotikum Nystatin ...

- ist ein natürlicher Wirkstoff.
- wirkt fungizid gegen ein großes Spektrum von Hefepilzen.
- kann Resistenzen gegen Azol-Präparate durchbrechen.
- wirkt synergistisch mit systemischer Therapie.
- Alle Antworten sind richtig.

? Welche Antwort trifft auf die BV zu? Die BV ...

- erhöht das Risiko für Frühgeburt, Spätabort und peripartale Infektionen und geht mit erhöhtem Risiko für sexuell übertragbare Erkrankungen und aufsteigende Infektionen einher.
- wird in 95 % der Fälle durch *C. albicans* hervorgerufen.
- ist eine seltene vaginale Infektion; etwa 2 % der Frauen erleiden einmal im Leben eine BV.
- sollte ausschließlich durch orales Fluconazol für sieben Tage und tägliche vaginale Spülungen behandelt werden.
- Alle Antworten sind richtig.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

? **Wie lauten die „Amsel-Kriterien“ zur Diagnose einer BV (mind. drei von vier vorliegend)?**

- pH >4,5, Fehlen der Laktobazillen, übler Geruch, >80 % Schlüsselzellen
- pH >4,5, cremig-grauer Fluor, übler Geruch, >20 % Schlüsselzellen
- pH >4,5, cremig-grauer Fluor, >50 % Leukozyten im Nativpräparat (400-fache Vergrößerung)
- pH >4,5, >20 % Schlüsselzellen, übler Geruch, Nachweis von *Gardnerella vaginalis*
- pH >4,5, cremig-grauer Fluor, Schlüsselzellen, massiver Nachweis von *Gardnerella vaginalis* und *Lactobacillus crispatus*

? **Was bedeutet folgendes Ergebnis der Labor-diagnostik (Gramfärbung): „Nugent-Score 2; massiv *G. vaginalis* und reichlich *E. coli* vorhanden“?**

- Es liegt eine VVC vor; Behandlung mit Ampicillin einleiten.
- Es liegt eine BV vor; Behandlung mit Clotrimazol einleiten.
- Zwar noch keine manifeste BV vorliegend, dennoch sollte *G. vaginalis* präventiv antibiotisch behandelt werden.
- Zwar noch keine manifeste BV vorliegend, dennoch sollten *G. vaginalis*/*E. coli* durch tägliche Scheidenspülungen reduziert werden.
- Es liegen eine Dominanz von Laktobazillen und nur eine vaginale Kolonisation mit *G. vaginalis* und *E. coli* vor, keine Behandlung erforderlich.

? **Was ist hinsichtlich BV in der Schwangerschaft zu beachten?**

- Bei symptomatischer BV in der Schwangerschaft wird eine Behandlung empfohlen; Mittel der Wahl über die gesamte Schwangerschaft ist Clindamycin.
- Bei symptomatischer BV in der Schwangerschaft wird eine Behandlung empfohlen; Mittel der Wahl über die gesamte Schwangerschaft ist Metronidazol.
- Während der Schwangerschaft ist die Behandlung der BV kontraindiziert.
- Eine Behandlung der BV ist nur im ersten Trimester der Schwangerschaft möglich.
- Die BV hat keinerlei Auswirkung auf die Schwangerschaft, eine Behandlung ist daher nicht erforderlich.

? **Wie endet der Satz korrekt?**

Der von *Gardnerella species* dominierte Biofilm bei BV ...

- ist vom massiven Vorkommen von *G. vaginalis* und *E. coli* abhängig.
- steigert die Empfindlichkeit gegenüber Metronidazol und Clindamycin.
- ist sexuell übertragbar, kann vermutlich in den Uterus aufsteigen sowie von Metronidazol nicht „geknackt“ werden und ist eine Ursache für chronische Rezidive.
- tritt ausschließlich bei Patientinnen mit HPV-Infektion auf.
- kann sich erst ab einem pH <3,5 ausbilden, daher ist auf eine Alkalisierung der Vagina zu achten.